

ANTIVIRÓTICOS**IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

Nome do produto: **Cymevene®**

Nome genérico: **Ganciclovir**

Forma farmacêutica e apresentação

Pó liofilizado estéril para infusão intravenosa após reconstituição - frasco-ampola de 10 mL

USO ADULTO**Composição**

Ingrediente ativo: ganciclovir na forma de sal sódico.

Ampolas contendo substância seca equivalente a 500 mg de ganciclovir e aproximadamente 45 mg (2 mEq) de sódio.

Cuidados de armazenamento

Este medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. Cymevene® (Ganciclovir) pó liofilizado deve ser armazenado em temperatura ambiente (abaixo de 35°C).

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOMA REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Características químicas e farmacológicas

Descrição

Cymevene® (Ganciclovir) é o nome comercial para o ganciclovir, uma droga antiviral, ativa contra o citomegalovírus. O pó liofilizado, estéril de Cymevene® (Ganciclovir), após reconstituição, destina-se à administração intravenosa somente. Cada frasco-ampola de pó estéril de Cymevene® (Ganciclovir) contém 546 mg de ganciclovir sódico, liofilizado, estéril, equivalente a 500 mg de ganciclovir. O nome químico do ganciclovir é 9-(1,3-Dihidroxi-2-propoximetil) guanina. O ganciclovir tem sido referido, também, como DHPG. O ganciclovir sódico é preparado como um pó liofilizado estéril com uma solubilidade em água excedendo 100 mg/mL. A reconstituição recomendada com 10 mL de água estéril, para injeção, proporciona uma concentração de 50 mg de ganciclovir por mL (pH~11). Posterior diluição em uma solução intravenosa apropriada deve ser feita antes da infusão [vide “Métodos de preparação da solução de Cymevene® (Ganciclovir)”].

Farmacologia clínica

Ganciclovir é um nucleosídeo sintético análogo da 2'-desoxiguanina, que inibe a replicação dos herpes vírus, tanto *in vitro* como *in vivo*. Os vírus humanos sensíveis ao ganciclovir incluem os citomegalovírus humano (CMVH), os vírus herpes simples 1 e 2 (HSV-1, HSV-2), o herpes vírus humano 6, 7 e 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8) , o vírus de Epstein-Barr (EBV), o vírus da Varicela Zoster (VZV) e o vírus da hepatite B.

Nas células infectadas pelo CMV, o ganciclovir é inicialmente fosforilado a ganciclovir monofosfato pela quinase protéica viral UL97. Depois de ocorrer a fosforilação, diversas quinases celulares produzem o ganciclovir trifosfato, o qual é lentamente metabolizado no interior da célula. Isto ocorre nas células infectadas pelo HSV e pelo CMVH com meia vida de 18 e entre 6 - 24 horas, respectivamente, após a entrada do ganciclovir na célula. Como a fosforilação é amplamente dependente da quinase viral, a fosforilação do ganciclovir ocorre preferencialmente em células infectadas pelo vírus. A atividade virustática do ganciclovir é

devido à inibição da síntese do DNA viral por dois mecanismos: (1) inibição competitiva da incorporação da desoxiguanosina trifosfato (DGTP) ao DNA pela DNA polimerase e (2) a incorporação do trifosfato de ganciclovir ao DNA viral causa um subsequente término ou alongamento muito limitado do DNA viral. O antiviral com concentração inibitória média (IC_{50}) característico contra o CMV *in vitro* tem o tamanho de 0,14 mcM (0,04 mcg/mL) a 14 mcM (3,5 mcg/mL).

Resistência viral

A definição corrente de resistência do CMV ao ganciclovir, baseada em estudos *in vitro*, é uma concentração inibitória média (IC_{50}) > 1,5 mcg/mL (6,0 mcM). A resistência do CMV ao ganciclovir é rara (aproximadamente 1%). Tem sido observada em pacientes com AIDS e com retinite por CMV, que nunca receberam terapia com ganciclovir. Durante os primeiros 6 meses de tratamento de retinite por CMV com Cymevene® (Ganciclovir) intravenoso (i.v.) ou oral, a resistência viral é detectada em 3 a 8% dos pacientes. Muitos pacientes em tratamento com piora da retinite não mostraram resistência. A resistência viral tem sido também observada em pacientes em tratamento prolongado para retinite por CMV com Cymevene® (Ganciclovir) i.v.. Em um estudo controlado de ganciclovir oral para prevenção de doenças causadas pelo CMV associadas a AIDS, 364 pacientes tiveram uma ou mais culturas realizadas após pelo menos 90 dias de tratamento com ganciclovir. Destes, 113 tinham pelo menos uma cultura positiva. O último isolamento feito para cada indivíduo foi testado com sensibilidade reduzida, e 2 de 40 foram resistentes ao ganciclovir. Esta resistência encontrada foi associada com subsequente falha no tratamento para retinite.

A possibilidade de resistência viral deve ser considerada em pacientes com resposta clínica repetidamente pobre ou com excreção viral persistente durante o tratamento. O principal mecanismo de resistência ao Cymevene® (Ganciclovir) é a diminuição da capacidade de formar moléculas ativas de trifosfato; resistência viral tem sido descrita devido a mutação no gene UL97 do CMV que controla a fosforilação do ganciclovir. Mutações na polimerase do DNA viral tem sido relatadas como responsável pela resistência viral ao ganciclovir, e vírus com esta mutação podem ser resistentes à outras drogas anti-CMV.

Dados de segurança pré-clínicos

Cymevene® (Ganciclovir) foi mutagênico em células linfáticas de rato e clastogênico em células mamárias. Estes dados são consistentes com a carcinogenicidade positiva do estudo em ratos com o ganciclovir. O Cymevene® (Ganciclovir) é um potencial carcinogênico.

O Cymevene® (Ganciclovir) causa diminuição da fertilidade e teratogenicidade (vide “Precauções e advertências”).

Baseado em estudos em animais onde a espermatogênese foi induzida pela exposição sistêmica ao ganciclovir abaixo dos níveis terapêuticos, é provável que o ganciclovir possa causar inibição da espermatogênese humana.

Dados obtidos através de um modelo de placenta humana mostrou que o ganciclovir atravessa a barreira placentária e que a difusão simples é o mecanismo mais provável de transferência. Esta não era saturável acima de uma concentração entre 1 - 10 mg/mL e ocorria por difusão passiva.

Farmacocinética

Absorção

A exposição sistêmica (AUC_{0-24}) relatada após uma hora de infusão intravenosa de 5 mg/kg de ganciclovir em pacientes HIV+/CMV+ ou em pacientes aidéticos adultos variou de $21,4 \pm 3,1$ (n = 16) a $26,0 \pm 6,06$ (n = 16) mcgh/mL. Neste grupo de pacientes o pico de concentração plasmática ($C_{máx}$) variou de $7,59 \pm 3,21$ (n = 10), $8,27 \pm 1,02$ (n = 16) a $9,03 \pm 1,42$ (n = 16) mcg/mL.

Distribuição

Para o ganciclovir i.v., o volume de distribuição está correlacionado com o peso corpóreo, com os valores do volume de distribuição para as condições constantes variando de $0,536 \pm 0,078$ (n = 15) a $0,870 \pm 0,116$ (n = 16) L/kg. Concentrações no líquido cefalorraquidiano obtidas 0,25 - 5,67 horas após a dose em 3 pacientes que receberam 2,5 mg/kg de ganciclovir i.v. a cada 8 ou 12 horas variaram de 0,31 a 0,68 mcg/mL representando 24 - 70% da concentração plasmática. A percentagem de ganciclovir ligado às proteínas plasmáticas foi 1 - 2% acima da concentração de 0,5 e 51 mcg/mL.

Metabolismo e eliminação

Quando administrado intravenosamente o ganciclovir exibe uma farmacocinética linear dentro da faixa de 1,6 - 5,0 mg/kg. A excreção renal da droga inalterada, por filtração glomerular e secreção tubular, é a principal via de eliminação do Cymevene® (Ganciclovir). Em pacientes com função renal normal, $89,6 \pm 5\%$ (n = 4) do Cymevene® (Ganciclovir) administrado i.v. foi recuperado não metabolizado na urina. Em indivíduos com função renal normal o *clearance* sistêmico variou de $2,64 \pm 0,38$ mL/min/kg (n = 15) a $4,52 \pm 2,79$ mL/min/kg (n = 6) e o *clearance* renal variou de $2,57 \pm 0,69$ mL/min/kg (n = 15) a $3,48 \pm 0,68$ mL/min/kg (n = 20), representando

CYMEVENE® (GANCICLOVIR)

90 - 101% do ganciclovir administrado. A meia-vida em indivíduos sem alteração renal variou de $2,73 \pm 1,29$ horas (n = 6) a $3,98 \pm 1,78$ horas (n = 8).

Farmacocinética em situações clínicas especiais***Pacientes com disfunção renal***

A farmacocinética do Cymevene® (Ganciclovir) i.v. foi avaliada em 10 pacientes imunossuprimidos com disfunção renal que receberam doses de 1,25 – 5 mg/kg.

Pacientes em diálise

A hemodiálise reduz a concentração plasmática do Cymevene® (Ganciclovir) em cerca de 50% após a administração i.v. e oral (vide “Superdosagem”). Durante a hemodiálise intermitente, o *clearance* estimado do ganciclovir variou de 42 a 92 mL/min, resultando em uma meia-vida de 3,3 a 4,5 horas. O *clearance* estimado do ganciclovir para a diálise contínua foi menor (4,0 a 29,6 mL/min), mas resultou numa eliminação maior do ganciclovir no intervalo entre as doses. Para a hemodiálise intermitente, a fração de eliminação do ganciclovir numa sessão de diálise variou de 50% a 63%.

Crianças

A farmacocinética do ganciclovir foi estudada em 27 neonatos com idade entre 2 - 49 dias com dose intravenosa de 4 mg/kg (n = 14) e 6 mg/kg (n = 13). A $C_{m\acute{a}x}$ média foi de $5,5 \pm 6$ mcg/mL e $7,0 \pm 1,6$ mcg/mL para os níveis mais baixos e mais altos de dose, respectivamente. Os valores médios para o Vss (0,7 L/kg) e o *clearance* sistêmico ($3,15 \pm 0,47$ mL/min/kg com 4 mg/kg e $3,55 \pm 0,35$ mL/min/kg com 6 mg/kg) foram comparáveis àqueles observados em adultos com função renal normal.

A farmacocinética do ganciclovir foi também avaliada em 10 crianças com função renal normal, idade de 9 meses a 12 anos. As características farmacocinéticas do ganciclovir foram as mesmas após dose única ou múltipla (a cada 12 horas) de administração intravenosa (5 mg/kg). A exposição medida pela AUC_{∞} média nos dias 1 e 14 foi de $19,4 \pm 7,1$ e $24,1 \pm 14,6$ mcgh/mL, respectivamente e os valores correspondentes de $C_{m\acute{a}x}$ foram $7,59 \pm 3,21$ mcg/mL (dia 1) e $8,31 \pm 4,9$ mcg/mL (dia 14). Os respectivos valores médios para o *clearance* renal (0 - 12h) foram $3,49 \pm 2,40$ mL/min/kg no dia 1 e $3,49 \pm 1,19$ mL/min/kg no dia 14. Os valores médios correspondentes para meia-vida foram $2,49 \pm 0,57$ h (dia 1) e $2,22 \pm 0,76$ h (dia 14).

Idosos

Não existem dados disponíveis para adultos maiores de 65 anos.

Indicações

Cymevene® (Ganciclovir) pó liofilizado é indicado na prevenção e tratamento de infecções por citomegalovírus (CMV) em pacientes imunodeprimidos e para a prevenção da doença por CMV em pacientes receptores de transplante.

Contra-indicações

Cymevene® (Ganciclovir) está contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade ao ganciclovir ou valganciclovir ou qualquer outro componente do produto. Devido à semelhança entre a estrutura química do Cymevene® (Ganciclovir), aciclovir e valaciclovir, uma reação de sensibilidade cruzada entre estas drogas é possível.

Precauções e advertências

Em estudos experimentais o Cymevene® (Ganciclovir) mostrou-se mutagênico, teratogênico e carcinogênico. Cymevene® (Ganciclovir) deve ser considerado, portanto, um potencial teratogênico e carcinogênico em humanos com capacidade de causar defeitos de nascimento e câncer. É provável que o Cymevene® (Ganciclovir) cause inibição, temporária ou permanente, da espermatogênese (vide “Dados de segurança pré-clínicos”, “Gravidez e lactação” e “Reações adversas”).

Leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, mielossupressão e anemia aplástica foram observadas em pacientes tratados com Cymevene® (Ganciclovir).

A terapia com Cymevene® (Ganciclovir) não deve ser iniciada se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/mcL ou a contagem de plaquetas for inferior a 25.000 células/mcL ou hemoglobina menor que 8 g/dL (vide “Posologia, Dosagens especiais”, “Precauções e advertências” e “Reações adversas”).

É recomendado que as células sanguíneas e as plaquetas sejam monitoradas durante a terapia com Cymevene® (Ganciclovir). Em pacientes com leucopenia grave, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia, é recomendado que o tratamento com fatores de crescimento hematopoiético e/ou interrupção da dose seja considerado (vide “Posologia, Dosagens especiais” e “Reações adversas”).

Em pacientes com alteração da função renal, ajustes na dose baseados no *clearance* de creatinina são necessários (vide “Posologia, Dosagens especiais” e “Farmacocinética em situações clínicas especiais”).

CYMEVENE® (GANCICLOVIR)

Convulsões, sedação, tonturas, ataxia e/ou confusão e/ou coma podem ocorrer em pacientes recebendo Cymevene® (Ganciclovir). Se ocorrerem, tais efeitos poderão alterar tarefas que necessitem de concentração incluindo habilidade para dirigir automóveis e operar máquinas.

Convulsões têm sido relatadas em pacientes tomando imipenem-cilastatina e ganciclovir. O Cymevene® (Ganciclovir) não deve ser utilizado concomitantemente com imipenem-cilastatina, a menos que os potenciais benefícios superem os riscos (vide “Interações medicamentosas”).

Zidovudina e Cymevene® (Ganciclovir) tem, cada um, o potencial de causar neutropenia e anemia. Alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante com dose plena (vide “Interações medicamentosas”).

A concentração plasmática de didanosina pode aumentar durante o tratamento concomitante com o Cymevene® (Ganciclovir); portanto, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a toxicidade da didanosina (vide “Interações medicamentosas”).

O uso concomitante de outras drogas sabidamente mielossupressoras ou associadas com lesão renal e Cymevene® (Ganciclovir) pode resultar em toxicidade adicional (vide “Interações medicamentosas”).

Gravidez e lactação**Categoria C na gravidez**

Estudos experimentais em animais tem mostrado toxicidade reprodutiva, com defeitos de nascimento ou outros efeitos no desenvolvimento do embrião/feto, no curso da gestação ou no desenvolvimento peri ou pós-natal.

Como a teratogenicidade tem sido observada em estudos animais, mulheres em idade fértil devem ser orientadas para a utilização de algum método anticoncepcional efetivo durante o tratamento. Pacientes do sexo masculino devem ser orientados para a utilização de um método anticoncepcional de barreira durante o tratamento, por pelo menos 90 dias após o término do tratamento com Cymevene® (Ganciclovir) (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

A segurança do Cymevene® (Ganciclovir) para uso na gravidez não está estabelecida. O uso de Cymevene® (Ganciclovir) deve ser evitado em mulheres grávidas, a não ser que os benefícios para a mãe superem os potenciais riscos para o feto.

O desenvolvimento peri e pós-natal do recém-nascido não tem sido estudado com Cymevene® (Ganciclovir) ou com valganciclovir, mas a possibilidade do ganciclovir ser excretado no leite materno não pode ser descartada. Entretanto, a decisão entre a descontinuação da droga ou da amamentação, deve ser tomada levando-se em consideração os potenciais benefícios do Cymevene® (Ganciclovir) para a mãe.

Interações medicamentosas**Interação medicamentosa com ganciclovir intravenoso**

A adesão do ganciclovir às proteínas plasmáticas é de apenas 1 a 2%, interações de drogas envolvendo reposição de sítios de adesão não são esperadas.

Didanosina

A concentração plasmática da didanosina está aumentada quando administrada com o ganciclovir (oral e i.v.). Nas doses de 3 – 6 g/dia de ganciclovir oral, um aumento na AUC da didanosina variando de 84% a 124% tem sido observada e do mesmo modo, com doses de 5 – 10 mg/kg/dia i.v., um aumento da AUC da didanosina variando de 38 - 67% tem sido observado. Este aumento não pode ser explicado por uma competição pela secreção tubular renal, pois há um aumento na percentagem de didanosina excretada. Este aumento poderia resultar de um aumento na biodisponibilidade ou de uma diminuição no metabolismo. Não há efeito clínico significativo nas concentrações de ganciclovir. Entretanto, devido ao aumento nas concentrações plasmáticas da didanosina na presença do ganciclovir, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto a toxicidade pela didanosina (ex.: pancreatite) (vide “Precauções e advertências”).

Imipenem-cilastatina

Convulsões têm sido relatadas em pacientes que receberam imipenem-cilastatina e ganciclovir. Essas drogas não devem ser utilizadas concomitantemente a menos que os benefícios potenciais sobreponham-se aos riscos (vide “Precauções e advertências”).

Micofenolato mofetil

Baseado nos resultados de administração de dose única nas doses recomendadas de ganciclovir i.v. e micofenolato mofetil e os efeitos conhecidos da disfunção renal na farmacocinética do ganciclovir e micofenolato mofetil, é previsto que a co-administração desses agentes (que competem pelo mecanismo de secreção tubular renal) resultará num aumento da concentração de ganciclovir e do MPAG (metabólito inativo do micofenolato mofetil). Nenhuma alteração substancial na farmacocinética do MPA (metabólito ativo do micofenolato) é prevista e não há necessidade de ajuste de dose. Em pacientes com disfunção renal que recebem ganciclovir e micofenolato mofetil, a dose recomendada para o ganciclovir deve ser observada e os pacientes cuidadosamente monitorados.

Interação medicamentosa com ganciclovir oral

Probenecida

A probenecida administrada conjuntamente com o Cymevene® (Ganciclovir) oral, resulta numa diminuição importante do *clearance* do ganciclovir (20%) levando a um aumento estatisticamente significativo na exposição (40%). Estas alterações resultam de uma interação entre as drogas com uma competição pela excreção tubular renal. Assim os pacientes em uso de probenecida e Cymevene® (Ganciclovir) devem ser monitorados de perto quanto a toxicidade do ganciclovir.

Zidovudina

Quando a zidovudina foi administrada junto com o Cymevene® (Ganciclovir) oral, houve um aumento pequeno (17%), mas estatisticamente significativo da AUC da zidovudina. Houve também, uma tendência a uma diminuição na concentração do ganciclovir quando administrado com a zidovudina, embora não tenha sido estatisticamente significativa. Entretanto, como a zidovudina assim como o Cymevene® (Ganciclovir) podem causar neutropenia e anemia, alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante com doses plenas (vide “Precauções e advertências”).

Zalcitabina

A zalcitabina aumentou a AUC₀₋₈ do Cymevene® (Ganciclovir) oral em 13%. Não houve nenhuma mudança estatisticamente significativa em nenhum outro parâmetro farmacocinético avaliado. Adicionalmente, não houve nenhuma mudança clinicamente relevante na farmacocinética da zalcitabina na presença do ganciclovir oral, embora um pequeno aumento na taxa de eliminação constante foi observada.

Estavudina

Nenhuma interação estatisticamente significativa foi observada quando a estavudina e o Cymevene® (Ganciclovir) oral foram administrados conjuntamente.

Trimetoprima

A trimetoprima diminuiu de forma estatisticamente significativa o *clearance* renal do Cymevene® (Ganciclovir) oral em 16,3% e isto estava associado com uma diminuição estatisticamente significativa na taxa de eliminação terminal, com correspondente aumento na meia-vida de 15%. No entanto, estas alterações provavelmente não são clinicamente significativas, uma vez que a AUC₀₋₈ e a C_{máx} não foram alteradas. A única mudança estatisticamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos da trimetoprima quando administrando juntamente com o Cymevene® (Ganciclovir) oral, foi um aumento na C_{mín}. Entretanto, isto provavelmente não é clinicamente significativo e nenhum ajuste na dose é recomendado.

Ciclosporina

Não há evidências de que a administração do Cymevene® (Ganciclovir) afete a farmacocinética da ciclosporina baseado numa comparação das concentrações de vale da ciclosporina. Entretanto, houve alguma evidência de aumento nos valores máximos de creatinina sérica após o início da terapia com Cymevene® (Ganciclovir).

Outras potenciais interações medicamentosas

A toxicidade deve ser considerada quando o Cymevene® (Ganciclovir) é co-administrado com outras drogas mielossupressoras ou associadas com lesão renal (tais como dapsona, pentamidina, fluocitosina, vincristina, vimblastina, adriamicina, anfotericina B, análogos nucleosídicos e hidroxiuréia). Entretanto, estas drogas devem ser consideradas para uso concomitante quando os potenciais benefícios superam os riscos (vide “Precauções e advertências”).

Reações adversas

Experiência dos estudos clínicos

Experiência com ganciclovir intravenoso

Pacientes HIV positivos

A segurança do Cymevene® (Ganciclovir) intravenoso em pacientes com AIDS foi avaliada em vários estudos clínicos. As informações sobre a segurança do uso do ganciclovir intravenoso em seis estudos clínicos estão expostas abaixo, em comparação com grupo controle (placebo oral mais implante intravítreo de ganciclovir) de um destes estudos. Eventos adversos, que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes que tomaram ganciclovir intravenoso, não levando em consideração a relação causal ou os menos sérios, mas que ocorreram com maior frequência no grupo do ganciclovir i.v. quando comparado com o grupo controle, estão resumidos na tabela 1.

Reações no local de aplicação ocorreram com maior frequência nos pacientes que tomaram ganciclovir i.v. comparado com ganciclovir oral.

Tabela 1. Porcentagem de pacientes com eventos adversos que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes.

Sistemas Eventos adversos	Ganciclovir intravenoso N = 412	Controle N = 119
Sistemas linfáticos e hematológicos		
Neutropenia	25,7%	11,8%
Anemia	19,7%	16,8%
Trombocitopenia	6,6%	5,0%
Leucopenia	3,2%	0,8%
Linfoadenopatia	2,9%	1,7%
Sistema gastrointestinal		
Diarréia	26,5%	24,4%
Dor abdominal	9,0%	7,6%
Disfagia	2,7%	1,7%
Candidíase esofágica	2,2%	1,7%
Sistêmicos		
Febre	35,9%	35,3%
Candidíase	10,4%	4,2%
Infecção no local da injeção	8,0%	0,8%
Sepse	6,1%	3,4%
Sepse secundária	5,8%	-
Anorexia	4,9%	-
<i>Mycobacterium avium complex</i>	4,9%	4,2%
Dor	4,6%	2,5%
Dor torácica	4,4%	3,4%
Hemocultura positiva	3,2%	1,7%
Inflamação no local da injeção	2,2%	-
Sistema nervoso central e periférico		
Ansiedade	2,4%	1,7%
Hipoestesia	3,2%	1,7%
Pele e anexos		
Prurido	3,2%	2,5%
Sistema respiratório		
Tosse	16,0%	15,1%
Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>	7,3%	2,5%
Tosse produtiva	3,6%	2,5%
Congestão nasal	3,4%	2,5%
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Aumento da fosfatase alcalina	4,4%	4,2%
Aumento da creatinina sérica	3,2%	1,7%
Sistema músculo-esquelético		
Artralgia	2,4%	1,7%

Alterações laboratoriais observadas em pacientes HIV positivos

As alterações laboratoriais relatadas em 3 estudos clínicos em pacientes HIV positivos usando Cymevene® (Ganciclovir) intravenoso como tratamento de manutenção para a retinite por CMV estão listadas abaixo. Cento e setenta e nove pacientes foram elegíveis para a análise das alterações laboratoriais.

Tabela 2. Alterações laboratoriais

Alterações laboratoriais (N = 179)	
Neutropenia (ANC/mm³)	
<500	25,1%
500 - <750	14,3%
750 - <1000	26,3%
Anemia (hemoglobina g/dL)	
<6,5	4,6%
6,5 - <8,0	16,0%
8,0 - <9,5	25,7%
Trombocitopenia (plaquetas/mm³)	

<25000	2,9%
25000 - <50000	5,1%
50000 - <100000	22,9%
Creatinina sérica (mg/dL)	
>2,5	1,7%
>1,5 – 2,5	13,9%

Pacientes transplantados

Vários estudos tem avaliado o Cymevene® (Ganciclovir) intravenoso para o tratamento ou prevenção da doença por CMV em pacientes transplantados.

Eventos adversos clínicos que ocorreram em mais de 5% dos pacientes tomando ganciclovir i.v. em 3 estudos de transplante de medula óssea, não levando em consideração a relação causal ou os menos sérios, estão resumidos na tabela 3. Os eventos adversos que ocorreram numa frequência maior no grupo placebo comparado com o grupo ganciclovir i.v., não foram incluídos na tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Porcentagem de pacientes com eventos adversos que ocorreram em mais de 5% dos pacientes.

Sistêmicos Eventos adversos	Pacientes receptores de transplante de medula óssea (ICM 1308, 1570 e 1689)	
	Ganciclovir intravenoso N = 122	Placebo N = 120
Sistema linfático e hematológico		
Pancitopenia	31%	25%
Leucopenia	20%	7%
Sistêmicos		
Cefaléia	15%	13%
Alteração da mucosa	14%	13%
Febre	11%	8%
Calafrios	7%	4%
Sepse	7%	2%
Anorexia	7%	5%
Edema de face	5%	2%
Sistema gastrointestinal		
Diarréia	24%	23%
Náusea	20%	19%
Dispepsia	8%	6%
Distensão abdominal	8%	6%
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Aumento da creatinina sérica	16%	13%
Alterações da função hepática	11%	10%
Diminuição do magnésio sérico	11%	10%
Hipocalcemia	9%	8%
Hipocalemia	9%	8%
Sistema nervoso central e periférico		
Tremor	8%	7%
Confusão	5%	3%
Pele e anexos		
Dermatite esfoliativa	10%	9%
Sistema respiratório		
Renite	9%	5%
Dispneia	6%	4%
Sistema cardiovascular		
Taquicardia	16%	15%
Hipotensão	11%	7%
Sistema urogenital		
Presença de hematúria	16%	13%
Sentidos especiais		
Hemorragia ocular	5%	3%
Sistema músculo-esquelético		
Mialgia	5%	3%

Eventos adversos clínicos que ocorreram em 5% ou mais dos pacientes tomando ganciclovir i.v. em um estudo placebo controlado em receptores de transplante cardíaco, não levando em consideração a relação causal ou os menos sérios, mas que ocorreram numa frequência maior no grupo ganciclovir i.v. (n = 76) comparado com o grupo placebo (n = 73), estão listados abaixo:

- *Efeitos sistêmicos*: cefaléia (18%), infecção (18%);
- *Alterações metabólicas e nutricionais*: edema (9%);
- *Sistema nervoso central e periférico*: confusão (5%), neuropatia periférica (7%);
- *Sistema respiratório*: derrame pleural (5%);
- *Sistema cardiovascular*: hipertensão (20%);
- *Sistema urogenital*: função renal alterada (14%), falência renal (12%).

Experiência com ganciclovir oral

Devido a alta biodisponibilidade do Cymevene® (Ganciclovir) intravenoso, não se pode excluir que os eventos adversos ocorridos com Cymevene® (Ganciclovir) oral, possam também ocorrer com ganciclovir intravenoso.

Para completar o perfil de segurança esperado do ganciclovir intravenoso, eventos adversos importantes relatados com Cymevene® (Ganciclovir) oral em vários estudos em pacientes HIV ou transplantados, não levando em consideração a relação causal ou os menos sérios, mas que ocorreram numa frequência maior que no grupo placebo, estão listados abaixo. Eventos adversos já relatados em qualquer outra seção não são repetidos. Certos eventos adversos relatados com ganciclovir oral podem estar relacionados com a via de administração oral da droga.

- *Sistema linfático e hematológico*: leucocitose;
- *Sistema gastrointestinal*: constipação, colangite, flatulência, vômitos;
- *Sistêmicos*: ascite, astenia, hemorragia, infecções bacteriana, fúngica e viral, mal-estar;
- *Sistema cardiovascular*: vasodilatação;
- *Sistema nervoso central e periférico*: depressão, vertigem, insônia;
- *Fígado e sistema biliar*: icterícia colestática;
- *Pele e anexos*: sudorese;
- *Sentidos especiais*: ambliopia e alteração do gosto;
- *Distúrbios metabólicos e nutricionais*: diabetes melito, hiponatremia, hipoproteinemia, perda de peso.

Outros eventos adversos

Eventos adversos importantes não citados anteriormente e que não preencheram os critérios para inclusão em alguma das tabelas das sessões anteriores, são listados abaixo.

- *Sistema linfático e hematológico*: anemia aplástica, mielossupressão, eosinofilia;
- *Sistema gastrointestinal*: hemorragia gastrointestinal, eructação, incontinência fecal, ulceração bucal, pancreatite, distúrbios da língua;
- *Infecções*: alterações relacionadas com a mielossupressão e comprometimento do sistema imune, tais como, infecções sistêmicas e sepse;
- *Complicações hemorrágicas*: potencial sangramento, com risco de vida, associado com a trombocitopenia;
- *Sistêmicos*: caquexia, desidratação, fadiga, trombose/abscesso/dor/edema/hemorragia no local da injeção, mal-estar, reação de fotossensibilidade;
- *Sistema nervoso central e periférico*: agitação, convulsão, alucinação, distúrbios psíquicos, sonhos e pensamentos anormais, ataxia, coma, boca seca, euforismo, nervosismo, sonolência;
- *Pele e anexos*: dermatite, acne, alopecia, herpes simples, urticária;
- *Sentidos especiais*: descolamento de retina, visão anormal, cegueira, surdez, dor ocular, glaucoma, alterações do humor vítreo;
- *Distúrbios metabólicos e nutricionais*: aumento da creatininoquinase e da desidrogenase láctea, diminuição da glicemia;
- *Sistema urogenital*: frequência urinária
- *Sistema cardiovascular*: arritmia (incluindo arritmia ventricular), enxaqueca, tromboflebite profunda, flebite;
- *Sistema músculo-esquelético*: síndrome miastênica.

Experiência após o lançamento

Eventos adversos de relato espontâneo após o lançamento de Cymevene® (Ganciclovir) oral e i.v. em pacientes HIV positivos ou outros pacientes imunodeprimidos como os receptores de transplante, os quais não foram mencionados anteriormente e cuja a relação causal não pode ser excluída, estão citados abaixo:

- Anafilaxia;
- Diminuição da fertilidade em homens.

Outros eventos adversos relatados após o lançamento de Cymevene® (Ganciclovir) são os mesmos daqueles vistos nos estudos clínicos.

Posologia

Dose padrão para tratamento de retinite por CMV

Terapia de indução: 5 mg/kg administrada por infusão intravenosa durante 1 hora, a cada 12 horas por 14 - 21 dias em pacientes com função renal normal.

Tratamento de manutenção: 5 mg/kg administrado por infusão intravenosa durante 1 hora, 1 vez ao dia 7 dias/semana ou 6 mg/kg 1 vez ao dia por 5 dias/semana.

Dose padrão para prevenção em receptores de transplante

Tratamento de indução: 5 mg/kg dado por infusão intravenosa durante uma hora, a cada 12 horas por 7 - 14 dias em pacientes com função renal normal.

Tratamento de manutenção: 5 mg/kg administrado por infusão intravenosa durante uma hora, uma vez por dia 7 dias/semana ou 6 mg/kg uma vez ao dia em 5 dias/semana.

DOSAGENS ESPECIAIS

- **Pacientes com disfunção renal:** a dose do Cymevene® (Ganciclovir) deve ser modificada como mostrado na tabela abaixo:

Clearance de creatinina pode ser calculado pela creatinina sérica pela seguinte fórmula:

$$\text{Pacientes do sexo masculino} = \frac{(140 - \text{idade [em anos]}) \times (\text{peso [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica [mmol/L]})}$$

Para pacientes do sexo feminino = 0,85 x valor para o sexo masculino

Clearance de creatinina	Dose de indução	Dose de manutenção
≥70 mL/min	5 mg/kg a cada 12h	5 mg/kg/dia
50 - 69 mL/min	2,5 mg/kg a cada 12h	2,5 mg/kg/dia
24 - 49 mL/min	2,5 mg/kg/dia	1,25 mg/kg/dia
10 - 24 mL/min	1,25 mg/kg/dia	0,625 mg/kg/dia
< 10 mL/min	1,25 mg/kg 3x/semana depois da hemodiálise	0,625 mg/kg 3x/semana depois da hemodiálise

Recomendam-se modificações de dosagem em pacientes com disfunção renal, a creatinina sérica ou **clearance de creatinina** devem ser monitorados cuidadosamente.

- **PACIENTES COM LEUCOPENIA, LEUCOPENIA GRAVE, ANEMIA E TROMBOCITOPENIA:** **LEUCOPENIA GRAVE, NEUTROPENIA, ANEMIA, TROMBOCITOPENIA, MIELOSSUPRESSÃO E ANEMIA APLÁSTICA SÃO OBSERVADOS EM PACIENTES TRATADOS COM GANCICLOVIR. A TERAPIA COM CYMEVENE® (GANCICLOVIR) ORAL NÃO DEVE SER INICIADA SE A CONTAGEM ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS FOR MENOR QUE 500 CÉLULAS/MCL OU CONTAGEM DE PLAQUETA MENOR QUE 25000/MCL OU HEMOGLOBINA MENOR QUE 8 G/DL (VIDE “PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS” E “REAÇÕES ADVERSAS”).**
- **Idosos:** como pacientes idosos têm disfunção renal com frequência, Cymevene® (Ganciclovir) deve ser administrado a pacientes idosos com especial consideração pela sua condição renal (vide “Dosagens especiais : pacientes com disfunção renal”).
- **Crianças:** a eficácia e segurança do ganciclovir em pacientes pediátricos não estão estabelecidas, incluindo o uso de Cymevene® (Ganciclovir) para tratamento de infecções congênitas ou neonatais por CMV. O uso do Cymevene® (Ganciclovir) em crianças requer extremo cuidado devido ao potencial carcinogênico a longo prazo e toxicidade na reprodução. Os benefícios do tratamento devem ser considerados em relação aos riscos (vide “Farmacocinética em situações clínicas especiais”).

Superdosagem
Superdosagem com ganciclovir intravenoso

Superdosagem com ganciclovir i.v. tem sido relatado nos estudos clínicos e durante a experiência após o lançamento. Em alguns casos nenhum evento adverso foi relatado. A maioria dos pacientes apresentaram um ou mais dos seguintes eventos adversos:

- **Toxicidade hematológica:** mielossupressão, granulocitopenia, leucopenia, aplasia medular, neutropenia, pancitopenia
- **Hepatotoxicidade:** hepatite, alterações da função hepática

CYMEVENE® (GANCICLOVIR)

- *Toxicidade renal:* insuficiência renal aguda, elevação da creatinina, piora da hematúria em pacientes com lesão renal preexistentes
- *Toxicidade gastrointestinal:* dor abdominal, diarreia, vômitos
- *Neurotoxicidade:* convulsão e tremores generalizados

Em adição, um paciente adulto recebeu um volume excessivo de ganciclovir i.v. por injeção intravítrea, e apresentou perda temporária da visão e oclusão da artéria retinal central, secundária a um aumento da pressão intra-ocular devido ao volume de fluido injetado.

Hemodiálise e hidratação podem ser úteis na redução dos níveis plasmáticos sanguíneos dos pacientes que receberam uma superdosagem de ganciclovir oral (vide "Farmacocinética em situações clínicas especiais")

Superdosagem com valganciclovir

Um paciente desenvolveu mielossupressão fatal (aplasia medular) após alguns dias de uso do valganciclovir numa dose 10 vezes maior do que a recomendada para pacientes com diminuição da função renal (diminuição do *clearance* de creatinina).

Métodos de preparação da solução de Cymevene® (Ganciclovir)

1. **Cymevene® (Ganciclovir) liofilizado deve ser reconstituído injetando 10 mL de água estéril para injeção dentro do frasco.** Não usar água bacteriostática para injeção que contenha parabens (parahidroxibenzoatos), uma vez que são incompatíveis com o pó estéril do Cymevene® (Ganciclovir) e pode causar precipitação.
2. **O frasco deve ser agitado para dissolver a droga.**
3. **A solução reconstituída deve ser inspecionada quanto à presença de partículas antes de se proceder à preparação final.**
4. **A solução reconstituída no frasco é estável à temperatura ambiente por 12 horas. Não deve ser refrigerado.**

Preparação e administração da solução de infusão

Com base no peso do paciente, calcula-se a dose apropriada de volume que deve ser retirado do frasco (concentração 50 mg/mL) e adiciona-se a um líquido de infusão. Soro fisiológico, dextrose 5% em água, solução de Ringer ou Ringer lactato são química ou fisicamente compatíveis com Cymevene® (Ganciclovir). Infusão com concentrações maiores que 10 mg/mL não são recomendadas.

Cymevene® (Ganciclovir) não deve ser misturado com outros produtos intravenosos.

Pelo fato do Cymevene® (Ganciclovir) ser reconstituído em água estéril, a solução de infusão deve ser usada o mais rápido possível e dentro das 24 horas de diluição para diminuir o risco de contaminação bacteriana.

A solução de infusão deve ser colocada na geladeira. Não se recomenda congelar.

Atenção: não aplicar a injeção i.v. rápido ou em *bolus*. A toxicidade do Cymevene® (Ganciclovir) pode aumentar por causa do nível plasmático aumentado.

Se for aplicado i.m. ou s.c. pode resultar numa grave irritação do tecido por causa do pH elevado (~11).

As doses recomendadas, frequência ou taxa de infusão não devem ser excedidas.

Cuidados especiais**Instruções para manuseio:**

Precauções devem ser tomadas no manuseio de Cymevene® (Ganciclovir). Como o Cymevene® (Ganciclovir) tem mostrado atividade carcinogênica e mutagênica, deve-se tomar precauções em seu manuseio (vide

"Precauções e advertências"). Evitar inalação ou contato direto com o pó contido nos frascos de Cymevene® (Ganciclovir) ou contato direto da pele e mucosas com a solução reconstituída. A solução de Cymevene® (Ganciclovir) é alcalina (pH aproximadamente 11). Em caso de contato de Cymevene® (Ganciclovir) com a pele ou membranas mucosas, lavar minuciosamente com água e sabão. Em casos de exposição aos olhos, limpar com água corrente.

Pacientes idosos

Não existem dados disponíveis da farmacocinética do Cymevene® (Ganciclovir) i.v. em pacientes idosos (maiores de 65 anos).

Como pacientes idosos têm disfunção renal com frequência, Cymevene® (Ganciclovir) i.v. deve ser administrado a pacientes idosos com especial consideração pela sua condição renal (vide "Posologia, Dosagens especiais: pacientes com disfunção renal").

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Reg. MS-1.0100.0536

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ Cart. nº 4288

Fabricado por:

F. Hoffmann–La Roche Ltd., Basiléia, Suíça

Distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Estrada dos Bandeirantes, 2020 - CEP 22710-104 - Rio de Janeiro/RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.